

Welche Neurotransmitter  
bei Angst von Bedeutung?  
Welche Pharmaka?

Nichtmedikamentöse Therapie						
Beruhigendes Zureden, evtl. Tütenrückatmung	Verhaltenstherapie (kogn. Therapie/ Exposition)	Verhaltenstherapie (kogn. Therapie)	Verhaltenstherapie (kogn. Therapie/ Exposition)	Verhaltenstherapie (kogn. Therapie/ Exposition)	Verhaltenstherapie (kogn. Therapie)	Verhaltenstherapie (kogn. Therapie/ Exposition)
Pharmakotherapie						
evtl. schnell-freisetzende Benzodiazepine	SSRI NSMRI evtl. Benzodiazepine	SSNRI SSRI NSMRI Buspiron evtl. Benzodiazepine	SSRI Moclobemid evtl. Benzodiazepine	Meist nicht notwendig; evtl. SSRI	SSRI NSMRI Benzodiazepine	SSRI NSMRI (evtl. in Kombination mit Neuroleptika)

# Anxiolytika

## Hauptanwendungsgebiete:

Angststörungen

wegen des Wirkprofils  
auch Schlafstörungen  
und Krampfanfälle

## Substanzklassen:

1. Benzodiazepine
2. Buspiron
3. Antidepressiva (SSRI, SSNRI)
4. sonstige

# Angststörungen

## Einteilung:

- Agoraphobie, Panikstörung (tritt oft kombiniert auf)
- soziale Phobie
- spezifische Phobie
- generalisierte Angst

## Vorkommen:

mittlere Lebenszeitprävalenz:

- spezifische Phobien ca. 9 %
- Agoraphobie ca. 5 %
- generalisierte Angst ca. 5 %

Frauen : Männer ca. 2:1, bei Agoraphobie ca. 5:1

# Charakteristika der einzelnen Angstformen

## 1. Agoraphobie

- A. anhaltende Furcht und Vermeidung von folgenden Situationen:
1. Menschenmengen
  2. öffentliche Plätze
  3. allein weit Reisen
- B. körperliche Angstsymptome vorhanden
- C. Einsicht, dass die Angst übertrieben ist (trotzdem ist sie nicht kontrollierbar)
- D. Die Angstsymptome beschränken sich auf definierte Situationen (s.o.)
- Die Patienten fürchten, in o.g. Situationen die Kontrolle über sich zu verlieren oder hilflos in eine bedrohliche Lage zu kommen und wollen oft das Haus nicht mehr alleine verlassen.
  - Daher entwickeln sie meist im Rahmen der Agoraphobie eine Panikstörung.
  - Es kommt allerdings auch vor, dass zuerst die Panikstörung (=unkontrollierbare, plötzliche Panikattacken) auftritt, die dann die Patienten vom Verlassen des Hauses abhält
- die Abgrenzung Agoraphobie / Panikstörung ist schwierig, hat aber keine pharmakotherapeutischen Konsequenzen



# Charakteristika der einzelnen Angstformen

## 2. Panikstörung

- A. Wiederholte Panikattacken, die nicht auf eine spezifische Situation bezogen sind und unvorhersagbar plötzlich auftreten
- B. eine Panikattacke hat folgende Charakteristika:
  - abrupter Beginn
  - maximale Intensität nach wenigen Minuten
  - Dauer mindestens einige Minuten
  - körperliche Angstsymptome vorhanden

## 3. generalisierte Angst

- A. mindestens 6 Monate mit vorherrschender Anspannung, Besorgnis und Befürchtungen in Bezug auf alltägliche Ereignisse und Probleme
- B. körperliche Angstsymptome liegen vor

# Charakteristika der einzelnen Angstformen

## 4. spezifische Phobie

- A. deutliche Furcht vor und/oder Vermeidung von bestimmten Objekten und Situationen  
z.B. Tiere, Höhe, Donner, Flugreisen, enge Räume, Zahnarzt etc.
- B. emotionale Belastung trotz Einsicht, dass die Furcht übertrieben ist
- C. die Symptome sind auf die gefürchtete Situation beschränkt

## 5. soziale Phobie

Angst vor Aufmerksamkeit und Bewertung durch Mitmenschen  
die Patienten fürchten, negativ bewertet zu werden, unzulänglich zu sein, sich zu blamieren etc.



# medikamentöse Therapie der Angststörungen

## allgemeine Aspekte

- spezifische Phobien sind medikamentös schlecht therapierbar
- **Benzodiazepine wirken** (zumindest kurzfristig) **bei fast allen Angststörungen** (außer spezifische Phobien, s.o.)
- die **Langzeitanwendung von Benzodiazepinen ist problematisch** wegen nachlassender Wirksamkeit (Toleranzentwicklung) und der Gefahr psychischer Abhängigkeit
- **zur Langzeittherapie sind Antidepressiva geeignet** (prinzipiell alle Substanzklassen), vor allem bei Agoraphobie und Panikstörungen (Paroxetin und Citalopram sind in Deutschland für Panikstörungen zugelassen)
- auch bei Angststörungen sind Antidepressiva erst nach einer Latenzzeit von ca. 1-3 Wochen wirksam
- daher wird so lange mit Benzodiazepinen therapiert, bis die Wirkung der Antidepressiva eintritt
- bei generalisierter Angst wirken Antidepressiva nicht immer (meist nur dann, wenn die Angst das Symptom einer Depression ist); ein Therapieversuch kann in jedem Fall unternommen werden

## S3-Leitlinie von 2014 (DÄB): Diagnose + Therapie von Angststörungen

Medikamente		Angststörung			Tagesdosis	Evidenz	Empfehlung
	Medikament	P/A	GAD	SPh			
trizyklisches Antidepressivum	Citalopram <sup>*1</sup>	x			20–40 mg	la	A
	Escitalopram <sup>*2</sup>	x	x	x	10–20 mg	la	A
	Paroxetin	x	x	x	20–50 mg	la	A
	Sertralin	x		x	50–150 mg	la	A
	Duloxetin		x		60–120 mg	la	A
	Venlafaxin	x	x	x	75–225 mg	la	A
	Clomipramin (wenn Medikamente mit der Empfehlung A unwirksam waren oder nicht vertragen wurden)	x			75–250 mg	la	B
Kalziummodulator	Pregabalin		x		150–600 mg	la	B
trizyklisches Anxiolytikum	Opipramol (wenn Medikamente mit der Empfehlung A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden)		x		50–300 mg	lb	0
Azapiron	Buspiron (wenn Medikamente mit der Empfehlung A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden)		x		15–60 mg	lb	0
RIMA	Moclobemid (wenn Medikamente mit der Empfehlung A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden)			x	300–600 mg	Experten-konsens	KKP

P/A = Panikstörung/Agoraphobie; GAD = generalisierte Angststörung; SPh = soziale Phobie; KKP = klinischer Konsenspunkt; RIMA = reversibler Monoaminoxidase-A-Hemmer

<sup>\*1</sup> Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QT<sub>c</sub>-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden. Maximaldosis bei verminderter Leberfunktion 30 mg/Tag, bei älteren Patienten 20 mg/Tag

<sup>\*2</sup> Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QT<sub>c</sub>-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden. Maximaldosis bei Patienten über 65 Jahren 10 mg/Tag

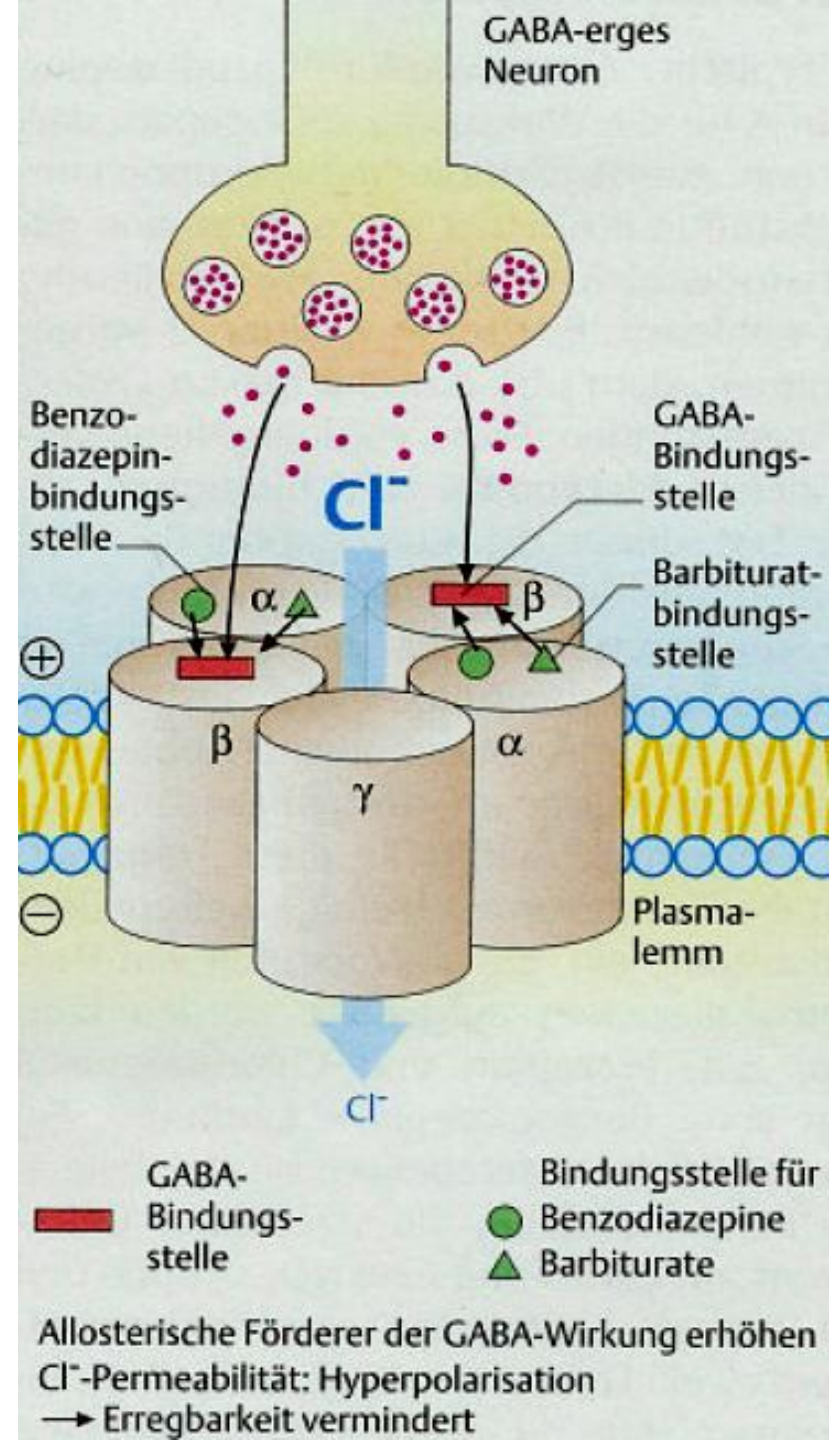
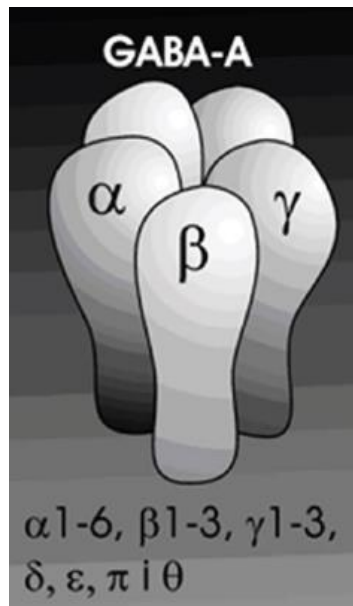


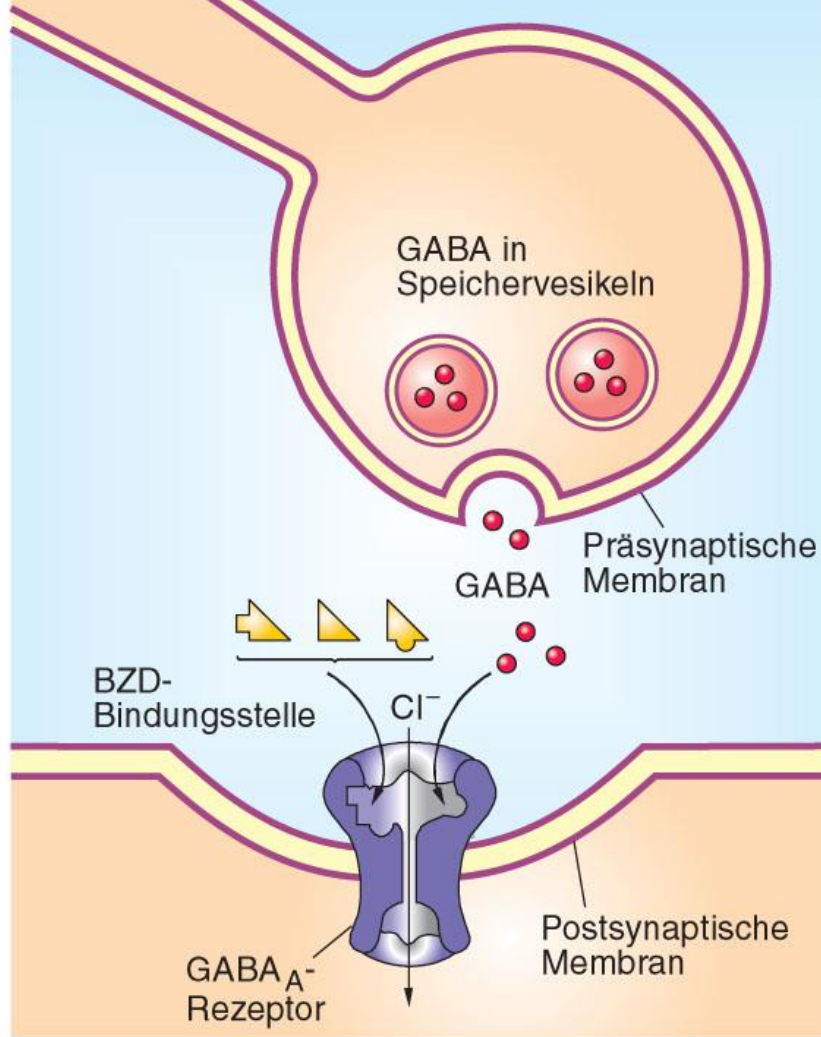
# Benzodiazepine

- Der Wirkungsmechanismus ist für alle Benzodiazepine gleich, die verschiedenen Vertreter der Klasse unterscheiden sich in ihren kinetischen Eigenschaften
- pharmakologischer Wirkort ist der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor
- die Wirkung des endogenen Transmitters GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) wird verstärkt (allosterischer Mechanismus):

# GABA<sub>A</sub>-Rezeptor

- ligandengesteuerter Chloridkanal
- Benzodiazepine haben eine andere Bindungsstelle am Rezeptor als GABA:
  - GABA bindet an die  $\beta$ -Untereinheit
  - Benzodiazepine an die  $\alpha$ -Untereinheit








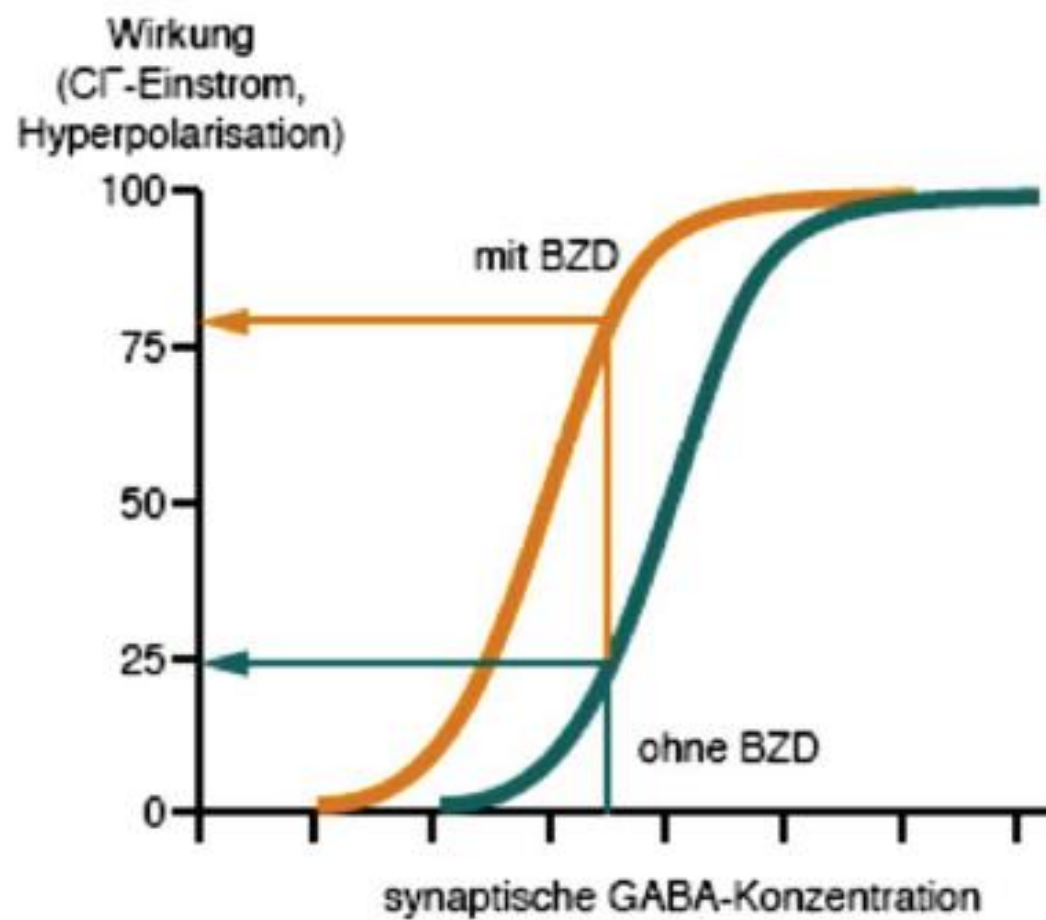
BZD (z.B. Diazepam)  
verstärken allosterisch die  
Wirkung von GABA

Flumazenil blockiert die  
Wirkung von BZD ohne  
Eigeneffekte zu haben

Inverse Agonisten  
schwächen die Wirkung  
von GABA ab

Liganden der BZD- Bindungsstelle:	Inverser Agonist (DMCM)	Antagonist (Flumazenil)	Agonist (Diazepam)
			
Intrinsische Aktivität:	–	0	+

Welchen Effekt haben  
BZD (z.B. Diazepam) auf  
die Dosis-Wirkungskurve  
von GABA?



# Benzodiazepine

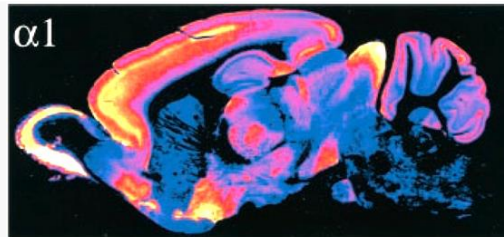
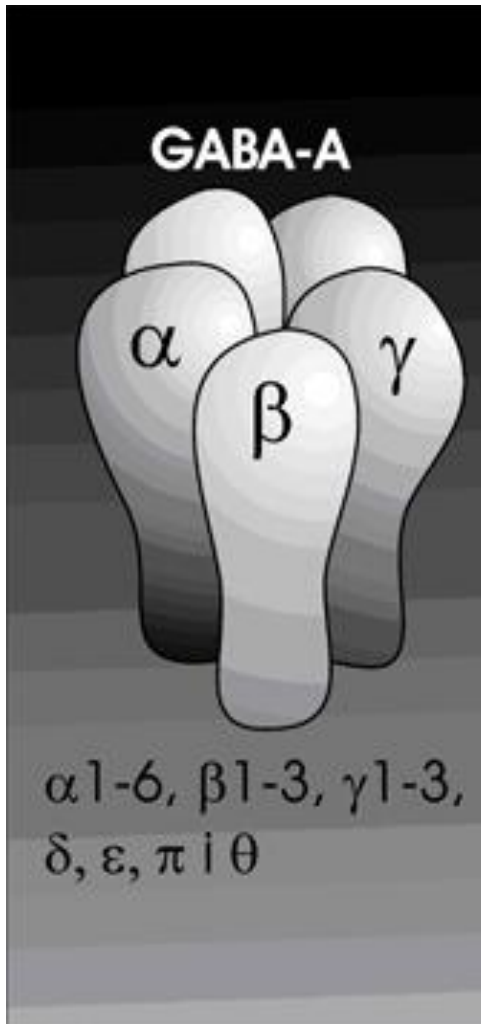
## Pharmakodynamik:

alle Benzodiazepine haben das gleiche Wirkprofil. Sie wirken:

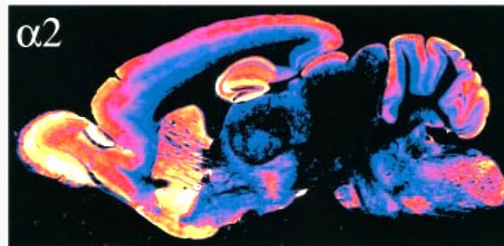
- **anxiolytisch**
- **sedativ, hypnotisch**
- **amnestisch**
- **antikonvulsiv**
- **zentral muskelrelaxierend**

Es gibt mehrere Typen von  $\alpha$ -Untereinheiten des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors;  
Benzodiazepine binden an alle Typen von  $\alpha$ -Untereinheiten

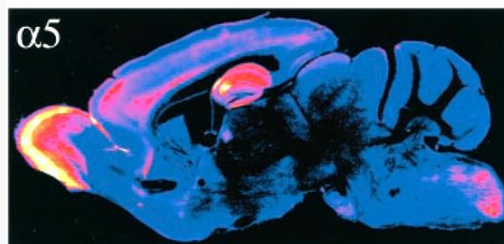
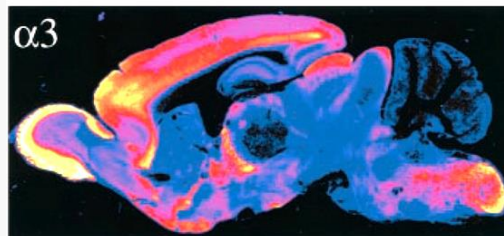
# Diversität des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors



Sedation,  
Anticonvulsant action,  
Anterograde amnesia



Anxiolysis



**Verteilung und  
vermutete Funktion  
der  $\alpha$ -Untereinheiten  
im Gehirn (Maus)**



## **Benzodiazepin-Analoga** (Imidazopyridine) („Z-Substanzen“)

Wirken sedativ/hypnotisch (über  $\alpha 1$ -Untereinheit)  
aber nicht anxiolytisch (d.h. sie binden nicht an  $\alpha 2$ -Untereinheit)

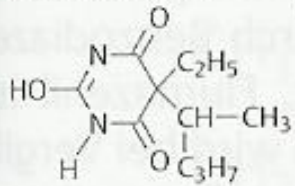
= **Schlafmittel (Hypnotika)** mit **geringerem Suchtrisiko**  
(im Vergleich zu Benzodiazinen)

**Zolpidem** (Stilnox;  $t/2 = 2,5\text{h}$ )

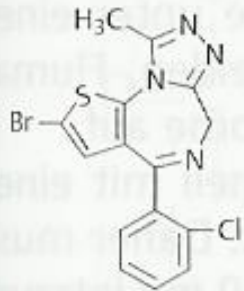
**Zopiclon** (Ximovan;  $t/2 = 5\text{h}$ )

## C. Konzentrationsabhängigkeit der Effekte

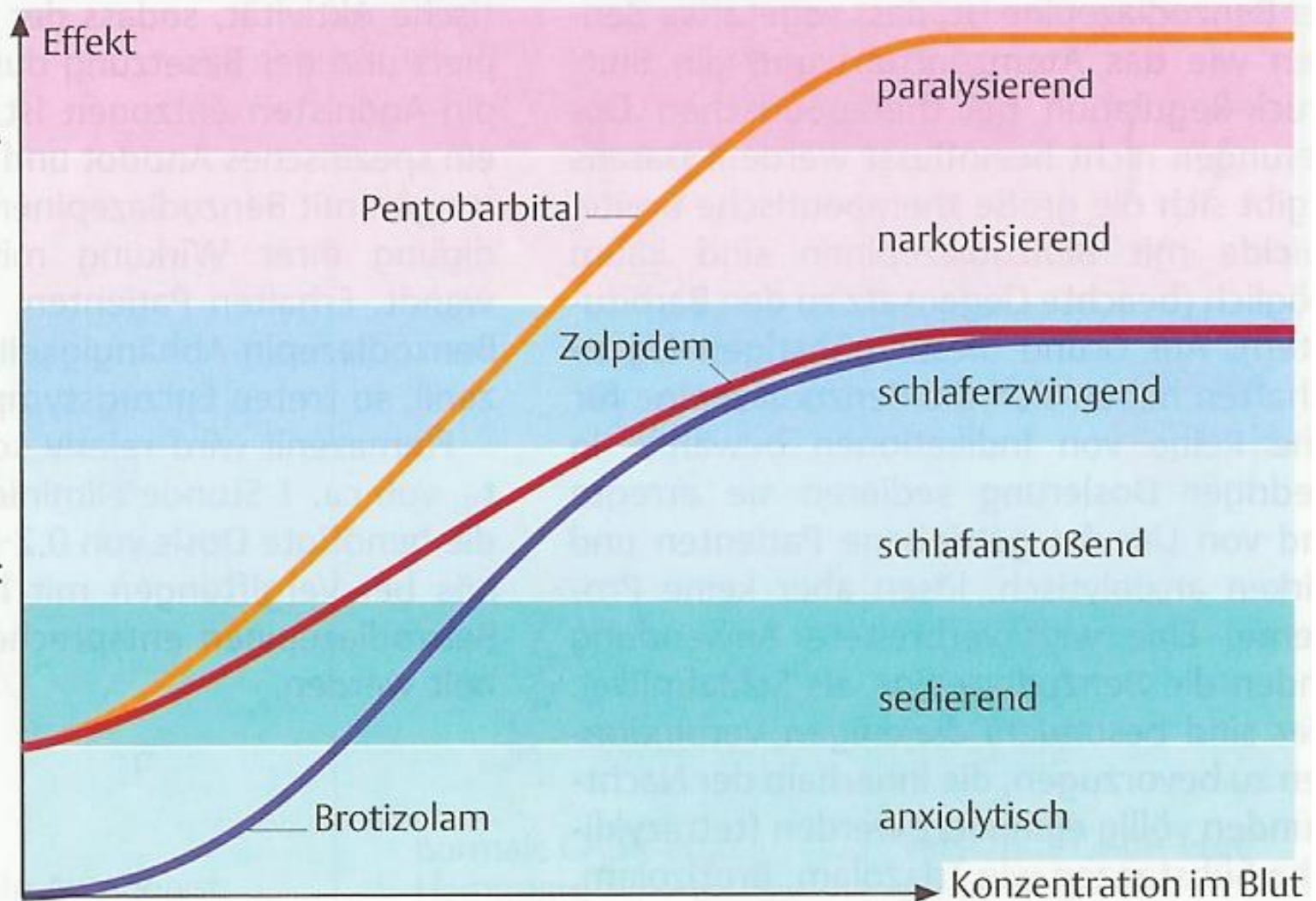
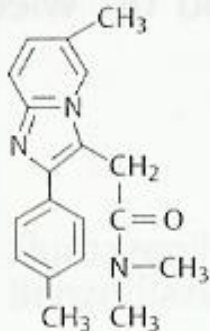
Barbiturat:  
Pentobarbital



Benzodiazepin:  
Brotizolam



Imidazopyridin:  
Zolpidem



Zolpidem bindet nicht an  $\alpha 2$ -Untereinheit, es wirkt daher nicht anxiolytisch!

Zolpidem (3,75/7,5 mg/Tabl; Optidorm, Somnosan, Ximovan)

# Benzodiazepine

## Toleranzentwicklung

bei plötzlichem Absetzen nach längerer Einnahme: **Entzugssymptome:**

- Schlaflosigkeit
- vermehrte Angst
- Muskelverspannungen
- Krampfanfälle

daher ausschleichend absetzen

spätestens nach 6 Wochen absetzen wegen Abhängigkeitspotential

# Benzodiazepine

## Nebenwirkungen

- Tagessedation
- eingeschränkte Aufmerksamkeit / Leistungsfähigkeit
- Muskelschwäche, Ataxie (→ Sturzgefahr)
- Gleichgültigkeit, Affektverflachung
- Amnesie
- paradoxe Erregungs- / Verwirrheitszustände
- vor allem **bei i.v.-Gabe**: Atemdepression, Blutdruckabfall

**nach längerer Einnahme:**

- Appetitsteigerung / Gewichtszunahme
- Libidoverlust



# Benzodiazepine - Abhängigkeit

Richtlinien für die Verordnung von Benzodiazepinen (angelehnt an die Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft<sup>12)</sup>)

- Sorgfältige Indikationsstellung
- Bei Patienten mit Abhängigkeitsanamnese besondere Vorsicht; in der Regel keine Verschreibung
- In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen
- In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosis verordnen
- Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen
- Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung (sogenannte »Niedrigdosis-Abhängigkeit«); Abhängigkeit kann auch bei normalen Dosierungen auftreten
- Nach langfristiger Anwendung langsame, schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome zu vermeiden, die wiederum zu einer erneuten Einnahme führen könnten
- Beachtung der Fachinformation
- Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine nicht an Dritte weitergegeben werden dürfen
- Benzodiazepinverordnungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt werden
- Abhängigkeitsfälle der Arzneimittelkommission melden

# Benzodiazepine

## Intoxikation

- Benzodiazepine allein wirken hypnotisch, maximal „grenz“-narkotisch
- sie führen zu keiner ausgeprägten Atemdepression und zu keinem ausgeprägten Blutdruckabfall

→ Vitalfunktionen bleiben erhalten

**aber:** ausgeprägte Sedation und **vitale Gefährdung bei Kombination** mit anderen zentral dämpfenden Substanzen (z.B. Alkohol)

## **Antagonist: Flumazenil** (Anexate®)

- kompetitiver Benzodiazepin-Antagonist
- nur i.v. verfügbar (hoher First-Pass-Metabolismus)
- **kurze Wirkdauer (30-60 min), meist Nachinjektionen erforderlich**
- kann bei Benzodiazepin-Abhängigen Entzugssymptome auslösen



nach D.J. Greenblatt et al., J. Am. Med. Ass. 240, 1872, 1978

Ein ansonsten gesunder Mann nahm 2 Gramm (2.000 mg) Diazepam in suizidaler Absicht zu sich. Zehn Stunden nach der Einnahme war sein Blutdruck bei 110/60 mm HG, die Herzfrequenz mit 68/min und die Atemtätigkeit mit 16/min unauffällig. Der Patient war aufweckbar und zeitlich und örtlich orientiert. Nach zwei Tagen wurde er ohne Nachwirkungen entlassen.

Die Plasmakonzentrationen des Patienten waren etwa 100fach höher als bei üblicher Diazepam-Therapie. Sie fielen mit einer HWZ von 17 Std. ab. Bemerkenswert hoch und langsam abfallend waren die Konzentrationen des wichtigsten Metaboliten, N-Desmethyl-Diazepam. Zum Zeitpunkt der Entlassung war noch der überwiegende Anteil des Schlafmittels im Körper vorhanden.

# Benzodiazepine

## Einteilung nach Metabolisierung und Wirkdauer

- A. Substanzen ohne aktiven Metaboliten mit erheblich längerer HWZ:
1. kurz wirksame (HWZ ca. 2 h)
    - **Midazolam** (Dormicum®) (Hypnotikum, i.v. als Kurzzeit-"Narkotikum")
    - **Triazolam** (Halcion®) (als Hypnotikum)
  2. mittellang wirksame (HWZ 8-20 h)
    - **Oxazepam** (Adumbran®) (als Anxiolytikum)
    - **Alprazolam** (Xanax®) (bei Agoraphobie / Panikstörung)
  3. lang wirksame (HWZ ca. 30 h)
    - **Clonazepam** (Rivotril®) (als Antiepileptikum)

# Benzodiazepine

## Einteilung

B. Substanzen mit aktiven Metaboliten, welche die Wirkdauer verlängern:

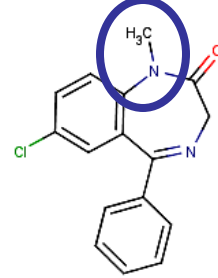
**Diazepam** (Valium®) (Anxiol., zentr. Muskelrelax., Antikonv./-Antiepilept.)

HWZ der Ausgangssubstanz Diazepam: 35 h

Metabolite:

- **Nordazepam** (Tranxilium-N®; Anxiol., Sedativum)(HWZ 75 h)
- **Oxazepam** (Adumbran®; Anxiol., Sedativum) (HWZ 8 h)

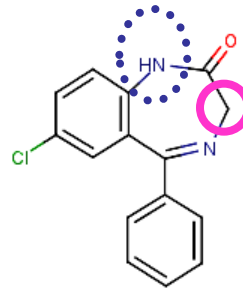
# Diazepam - Metabolismus



Ausgangssubstanz

**Diazepam** (Valium®)

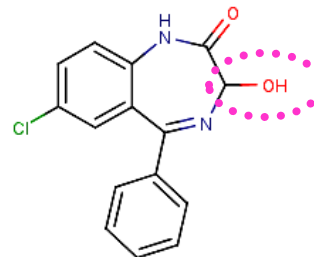
1. ↓ 20-50 h



erster wirksamer Metabolit

**Desmethyldiazepam** (Nordazepam); Tranxilium-N®

2. ↓ 50 - 100 h



zweiter wirksamer Metabolit

**Oxazepam** (Adumbran®)

3. ↓ 5 - 15 h

**Glucuronid**

unwirksamer Metabolit

# Buspiron (Bespar<sup>®</sup>, Anxut<sup>®</sup>)

## Pharmakodynamik

Wirkungsmechanismus völlig anders als bei Benzodiazepinen:

- partieller **Agonist am 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptor**, (auch schwacher D<sub>2</sub>-Rez.-Agonist)
- **verzögerter Wirkungseintritt**, 1-3 (-6) Wochen
- nur anxiolytisch
- **nicht**: sedierend, antikonvulsiv, muskelrelaxierend, abhängigkeits erzeugend
- insgesamt schwächer wirksam als Benzodiazepine

Vorsicht bei Wechsel von Benzodiazepin auf Buspiron:

eventuell Auftreten von Benzodiazepin-Entzugssymptomen (wg. anderem Wirkmech.)

Indikation:

- **vor allem bei generalisierter Angst**
- kaum wirksam bei Panikstörungen

# Buspiron

## Pharmakokinetik

- oral verfügbar, aber hoher First-Pass-Metabolismus
- kurze Halbwertszeit (2-4 h)

Dosierung: 3x tgl. 5 mg (max. 60 mg/d); Dauer: max. 4 Monate

## Nebenwirkungen

- gastrointestinale Beschwerden
- Kopfschmerz, Schwindel
- Schlaflosigkeit



# Benzodiazepine als Hypnotika

## Ursachen von Schlafstörungen

Organische Erkrankungen

Exogene Faktoren

Psychische Faktoren

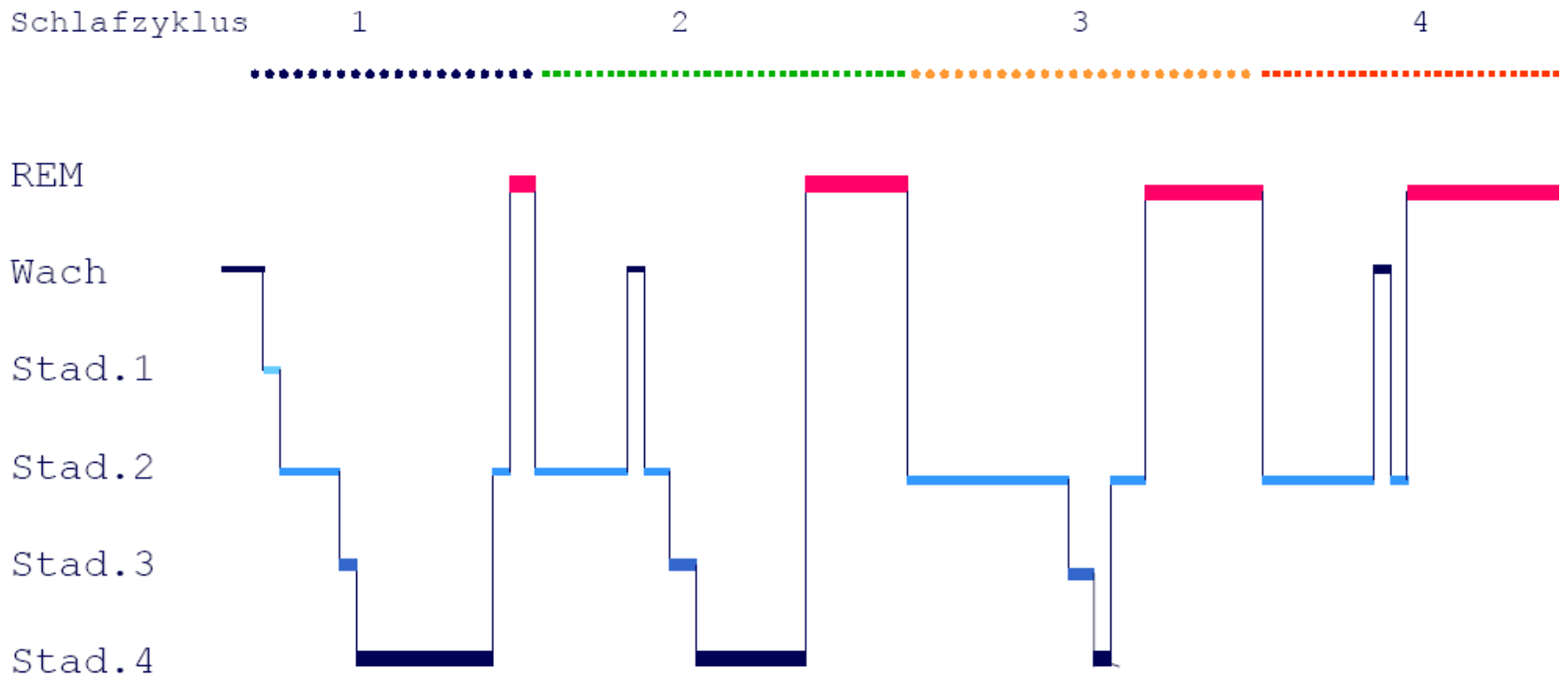
Pharmakologische Einflüsse

## Forderungen an ein gutes Schlafmittel

1. Möglichst geringe Beeinflussung der Schlafarchitektur
2. Geringe Akuttoxizität
3. Antidot?
4. Langzeitbehandlung: Toleranz
5. Langzeitbehandlung: Suchtpotential
6. Wirkungsdauer auf die Nacht beschränkt
7. Keine Kumulation
8. Möglichst wenig Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka

## 5 Schlaf-Stadien:

- Wach
- Non-REM (NREM) 1 (ca. 5%)
- " " 2 (ca. 45-55%)
- " " 3 + 4 (ca. 20%)
- REM (ca. 25%)



Stadium 4 = Tiefschlaf

**REM** (rapid eye movement): paradoxer Schlaf, hohe Traumaktiv. (Phasendauer: ca 20 min)

**NREM**: orthodoxer, synchronisierter Schlaf, meist traumlos

Elektromyogramm







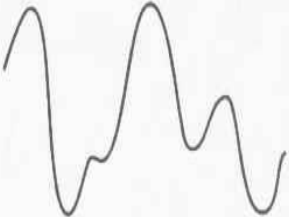

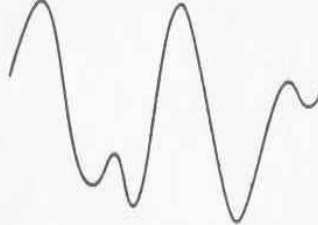


Elektroenzephalogramm (EEG)  
vorherrsch. Wellen

Elektrookulogramm

Augenbewegungen

Träume

Blutdruck

Wachzustand	NREM-Schlaf	REM-Schlaf
		
 $\beta$ (20 Hz) $\alpha$ (10 Hz)	 $\delta$ (3 Hz)	
		
+	-	REM = rapid eye movements
-	selten	fast immer
n		

## 5 Kriterien zur Beurteilung von Hypnotika

### Benzodiazepine

- |   |            |
|---|------------|
| 1. Beeinflussung der Schlafarchitektur      | gering     |
| 2. Akuttoxizität I:                         | gering     |
| 3. Akuttoxizität II:<br>Antidot             | verfügbar  |
| 4. Langzeitbehandlung I:<br>Enzyminduktion  | gering     |
| 5. Langzeitbehandlung II:<br>Suchtpotential | ausgeprägt |

## Andere Schlafmittel

Wirkungsmechanismus	Freiname	Beurteilung	Nebenwirkungen
GABA <sub>A</sub> (alpha <sub>1</sub> )	Zolpidem	Alternative zu Benzodiazepinen	Abhängigkeit seltener, aber möglich
GABA <sub>A</sub>  (Ethanol-Bindungsstelle)	Chloralhydrat  (wirks. Metabolit: Trichlorethanol)	Schlafarchitektur kaum beeinflusst, traditionell bewährt, Mittel 2. Wahl, Wirkungsabnahme	Schleimhautreizend, <b>KI: schwere Nieren-oder Leberinsuffizienz</b>
H <sub>1</sub> Antagonismus	Diphenhydramin	geringer wirksam als Benzodiazepine, rezeptfrei, keine Abhängigkeit	Behandlung der Intoxikation wie bei Anticholinergika-Intox.
Serotonin	Tryptophan	viel geringer wirksam als Benzodiazepine, rezeptfrei, ev. unterstützend	Serotonin-Syndrom im Zusammenhang mit der Einnahme von MAOI oder SSRI
Adenosin A <sub>1</sub> (Agonist)	Baldrian	viel geringer wirksam als Benzodiazepine, rezeptfrei	keine

Melatonin

Bestimmte Antidepressiva mit starker H<sub>1</sub>-Antihistaminwirkung (Trimipramin, Mirtazepin) = „off label“